

Climatério: Atenção Primária e Terapia Hormonal

*Autoria: Federação Brasileira das Sociedades de
Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 13 de junho de 2008

Participantes: Costa RR, Primo WQSP

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi feita pesquisa de referências bibliográficas na base de dados da Bireme - *Hormone Replacement Therapy* 2006-2007. Utilizando os seguintes termos: *Hormone Replacement Therapy/cardiovascular disease/osteoporosis/Alzheimer disease/breast cancer/endometrial cancer/ovarian cancer/colon*. As citações mais antigas de outros artigos foram acrescentadas, vista a sua importância atual. Ciências da Saúde em Geral (11.220 referências); LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (715 referências); MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (8.032 referências) e Biblioteca Cochrane (2.473 referências).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Orientar a propedêutica mínima obrigatória para as pacientes no climatério, bem como os benefícios e os riscos da terapia hormonal.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do climatério é eminentemente clínico:

- pós-menopausa – mulheres em idade compatível com a menopausa natural, em amenorreia há mais de um ano, com ou sem sintomas (neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais, como o comprometimento do trofismo vaginal), ou com menos de um ano e que não apresentam sangramento de supressão após a ingestão de 10 mg de medroxiprogesterona por 5 a 10 dias.
- pré-menopausa – mulheres com mais de 40 anos com sangramento irregular, acompanhado ou não de sintomas (neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais).

Em alguns casos, pode ser útil a dosagem de FSH, este deve ser realizado no terceiro dia do ciclo, especialmente em mulheres com ciclos menstruais mais jovens, ou em qualquer dia nas histerectomizadas e quando possível acompanhado de ultrassom transvaginal do terceiro ao quinto dia do ciclo para contagem de folículos antrais, em pacientes assintomáticas ou com sintomas sugestivos de deficiência estrogênica, nas quais se pretende fazer a terapia hormonal.

PROPEDÊUTICA MÍNIMA

Mulheres no climatério devem ser submetidas aos testes de rastreio para câncer de mama, ovário, colo uterino, endométrio, cólon, avaliação da densidade mineral óssea de acordo com as diretrizes propostas. Também devem ser rastreados o diabetes e a dislipidemia.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS

A terapia hormonal é eficaz no tratamento de sintomas neurovegetativos, neuroendócrinos e urogenitais, quando comparada a placebo¹(B).

DOENÇA CORONÁRIA ISQUÊMICA (DCI)

Plausibilidade Biológica

Estudos demonstram ocorrência menor de doença coronária isquêmica na mulher antes da menopausa do que no homem, aumentando a incidência nas mulheres após a menopausa. O estrogênio exerce diversas ações benéficas sobre os parâmetros de risco cardiovascular em estudos clínicos. Os principais efeitos são: melhora do perfil lipídico, do fluxo vascular arterial, avaliado por doppler velocimetria em várias artérias, da pressão arterial e do débito cardíaco. Dados experimentais relatam, entre outros benefícios, efeitos vasodilatadores nas artérias, devido à liberação de óxido nítrico pelo endotélio e outras substâncias que controlam o tônus arterial. Estudos também mostram ação antioxidante do estrogênio na placa aterosclerótica e diminuição da resistência periférica à insulina²(D).

Estudos Clínicos

As evidências que relacionam a reposição estrogênica com a diminuição da incidência e mortalidade por doença coronariana são baseadas em mais de 30 estudos observacionais com milhares de mulheres em diferentes populações. Foram desenvolvidos estudos tipo caso-controle e coorte envolvendo populações de cidades ou categorias profissionais. Os estudos demonstram resultados consistentes, com redução de risco para ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou mesmo morte por IAM em cerca de 50% nas mulheres em uso de terapia hormonal, especialmente de estrogênio. As pacientes com risco cardiovascular aumentado foram mais beneficiadas³⁻⁵(B). A análise clínica do risco cardiovascular e um estudo angiocoronariográfico demonstram maior benefício para

as mulheres com risco cardiovascular aumentado⁶(B). Um único ensaio randomizado, duplo-cego, não usou evento clínico, mas análise de fatores de risco plasmáticos como objetivo do estudo. Os resultados foram favoráveis para proteção cardiovascular⁷(A). A associação do progestogênio teria efeitos negativos em vários dos parâmetros cardiovasculares. Os estudos clínicos iniciais, de longa duração, incluíam pacientes em uso de estrogênio isolado. Os dados mais recentes já incluem pacientes com progestogênio cíclico. Os benefícios parecem não terem sido afetados^{3,8}(B). Existe crítica ao fato dos benefícios cardiovasculares serem baseados em estudos observacionais. Alguns sugerem um viés da mulher saudável, ou seja, uma mulher com melhores condições de saúde e mais atenta aos cuidados médicos teria mais chance de usar a terapia hormonal.

Os benefícios são sugeridos pela plausibilidade biológica e pelos resultados dos estudos de prevenção primária. O estudo HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), publicado em 1998, foi o primeiro estudo randomizado, duplo-cego, realizado em mulheres com doença coronária isquêmica previamente estabelecida. Não mostrou benefício com uso de terapia hormonal quando comparado ao placebo por 4 anos. As conclusões são restritas àquele esquema terapêutico (estrogênios conjugados contínuo com medroxiprogesterona contínua), em mulheres idosas (média de 67 anos) e com doença coronária prévia. Os autores relatam aumento de mortalidade no início e tendência à proteção no final do estudo, sugerindo a manutenção da terapia hormonal em mulheres já usuárias⁹(A). Um segundo ensaio de prevenção secundária, randomizado, duplo-cego, publicado em 2000,

o estudo ERA, também não demonstrou benefícios sobre a progressão da obstrução coronária em 309 mulheres, após 3,2 anos de reposição hormonal com estrogênio e progestogênio contínuos ou estrogênio isolado, comparado ao placebo. Não se estudou, entretanto, a ocorrência de evento clínico, mas a progressão angiográfica da doença coronária¹⁰(A).

○ estudo WHI (*Women's Health Initiative*) demonstrou que o risco de doença coronariana foi 29% maior nas usuárias de terapia hormonal, o que significa risco absoluto de sete eventos coronarianos por 10.000 mulheres/ano. O resultado desse estudo contraindica terapia hormonal na prevenção primária de doença coronária isquêmica¹¹(A).

Segundo Rossouw et al., mulheres que iniciam a terapia hormonal próximo à menopausa tendem a ter menor risco de doença coronária isquêmica comparado com o risco aumentado entre as mulheres com mais tempo de menopausa, mas essa tendência não tem significância estatística. Essa informação é importante como recomendação que terapia hormonal pode ser usada por um período curto de tempo para proporcionar alívio dos sintomas vasomotores, mas não por longo tempo com a finalidade de prevenção de doenças cardiovasculares¹²(A).

OSTEOPOROSE

Plausibilidade Biológica

○ hipostrogenismo que se segue à menopausa leva ao aumento da reabsorção óssea, com perda da massa óssea e fraturas de corpos vertebrais, rádio distal e colo do fêmur. ○

estrogênio tem ação direta no osso como droga antirreabsortiva, e também ações indiretas via paratormônio, vitamina D e calcitonina¹³(D).

Estudos Clínicos

Evidências derivadas de estudos clínicos aleatorizados mostram que o uso de estrogênio previne a perda óssea em pacientes saudáveis na pós-menopausa, principalmente se iniciado logo após a menopausa. Leva também a pequeno ganho de massa óssea em mulheres com osteoporose e reduz o risco em cerca de 50% de fraturas ósseas, em mulheres na pós-menopausa, particularmente as de coluna vertebral. Existem dúvidas em relação à prevenção de fraturas do colo do fêmur¹⁴(A)¹⁵⁻¹⁷(B). Estudos observacionais mostram que o benefício tende a desaparecer com a suspensão do tratamento, pois ocorre perda acelerada a partir de então. Sugerem também que o uso deve ser prolongado, pois a utilização por curto prazo não diminui a incidência de fraturas após os 70 anos^{16,17}(B)¹⁸(D). O uso de um progestogênio associado cíclico ou contínuo não prejudica o benefício sobre a massa óssea, podendo até ter um efeito adicional. Doses inferiores às habituais também têm efeitos benéficos na preservação da massa óssea¹⁹(A).

○ estudo WHI (*Women's Health Initiative*) demonstrou que mulheres em uso de terapia hormonal têm 34% menos fratura de quadril e coluna e 24% menos fraturas de outros locais do que as mulheres não usuárias de terapia hormonal. Esse foi o primeiro estudo randomizado e controlado que definiu que terapia hormonal previne osteoporose²⁰(A).

Conforme o *Million Women Study*, todos os tipos de terapia hormonal estudados conferem

proteção contra fratura enquanto estão sendo usados. Essa proteção surge rapidamente após o uso de hormônios, porém também cessa após a sua interrupção²¹(A).

DOENÇA DE ALZHEIMER

Plausibilidade Biológica

Já foi demonstrada a presença de receptores para estrogênios em áreas como hipocampo, córtex cerebral, amígdala e *locus ceruleus*. Estudos experimentais demonstram que o estrogênio estimula o aumento das sinapses e o crescimento neuronal, especialmente dendrítico. Reduz também a concentração da substância beta amiloide, aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, regula enzimas específicas do cérebro, melhora os níveis de neurotransmissores, além de ter um efeito antioxidante²²⁻²⁴(D).

Estudos Clínicos Função Cognitiva em Mulheres Sadias na Pós-Menopausa

Estudos aleatorizados controlados, de curta duração, comparando o estrogênio com placebo, demonstram resultados inconsistentes²⁵(B). A metodologia, o tipo de estrogênio, a idade, o tipo de menopausa (natural ou cirúrgica) e, principalmente, os testes empregados são diferentes. Alguns estudos mostram benefícios em alguns testes, principalmente os voltados para memória e fluência verbal, nas pacientes que utilizaram estrogênio²⁶(A)^{27,28}(B)²⁹(D). Uma meta-análise concluiu que as evidências ainda são pequenas e inconsistentes e não explicadas por melhora dos sintomas e alívio da depressão, indicando necessidade de se avaliar os vários tipos de terapia hormonal empregados³⁰(D). As evidências relacionando o uso de estrogênio com a prevenção da doença de Alzheimer são ainda pouco consistentes.

Alguns estudos observacionais, caso-controle e coorte demonstraram redução na incidência de doença de Alzheimer em mulheres usuárias de estrogênio comparadas às não usuárias. Nem todos os estudos demonstraram resultados favoráveis^{31,32}(B)³³(D).

Shumaker et al., em 2004, realizaram estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, com 4.532 mulheres usando estrogênio/progestogênio e 2.947 usando apenas estrogênio. A faixa etária incluía mulheres de 65 a 79 anos. Essa pesquisa concluiu que o uso de terapia hormonal para prevenir demência ou declínio cognitivo em mulheres acima de 65 anos não é recomendado³⁴(A).

TRATAMENTO

Um estudo duplo-cego associando o estrogênio à tacrina demonstrou resultado superior ao uso da tacrina isolada³⁵(A). Em um estudo recente, randomizado, duplo-cego, placebo controlado em mulheres com doença de Alzheimer inicial, o uso de estrogênio por um ano não impediu a progressão da doença³⁶(A)³⁷(D).

CÂNCER COLO-RETAL

O estudo randomizado e controlado WHI (*Women's Health Initiative*) demonstrou a diminuição na incidência de câncer colo-retal em 37% das mulheres usuárias de terapia hormonal. Para cada 10.000 mulheres usuárias de estrogênio/progestogênio, 10 desenvolveram câncer de cólon e de 10.000 não usuárias terapia hormonal, 16 tiveram a doença¹¹(A). Esse achado foi consistente com outro estudo observacional, que demonstrou que o efeito de

proteção aumenta com o tempo de uso de terapia hormonal, alcançando até 50% em usuárias por mais de 10 anos/uso. Esta diminuição seria decorrente das alterações na secreção biliar ou mesmo um efeito direto da mucosa intestinal. Ficou evidente também a redução na incidência, tamanho e número de pólipos³⁸(A).

CÂNCER DO ENDOMÉTRIO

As mulheres expostas de forma constante aos estrogênios endógenos ou exógenos não neutralizados pela progesterona apresentam maior risco para desenvolverem hiperplasia e câncer do endométrio. O risco de câncer do endométrio é 6 a 8 vezes maior em mulheres que usam estrogênio, comparado às mulheres que não o usam. O estudo WHI (*Women's Health Initiative*) não encontrou diferença na incidência de câncer do endométrio entre as mulheres que usaram e as que não usaram hormônios¹¹(A).

CÂNCER DO OVÁRIO

A associação entre terapia hormonal do climatério e câncer do ovário não está esclarecida. Um estudo de coorte com 44.241 mulheres na pós-menopausa concluiu que mulheres que usaram apenas estrogênio como terapia de hormonal por mais de 10 anos apresentaram risco significativo de desenvolverem câncer ovariano e mulheres que usaram por pouco tempo estrogênio/progestogênio não apresentaram risco aumentado³⁹(A). Conforme o estudo *Million Women Study*, mulheres que usam terapia hormonal têm risco aumentado para câncer ovariano⁴⁰(A). Outro estudo observacional encontrou forte associação entre estrogênio e

morte devido ao câncer do ovário, porém o risco está aumentado em mulheres que usaram estrogênio por 10 anos ou mais⁴¹(A). Segundo outra pesquisa, após 5,6 anos de seguimento, as usuárias de estrogênio/progestogênio apresentaram 58% maior risco de câncer do ovário quando comparadas às não usuárias⁴²(A).

CÂNCER DE MAMA

A relação entre o câncer de mama e terapia hormonal é complexa. Existem dezenas de estudos observacionais, caso-controle e coorte, com resultados não muito consistentes. Não há estudos randomizados duplo-cego. Uma meta-análise dos estudos observacionais, feita em 1997, resumiu 90% da literatura (53.705 mulheres com câncer de mama, comparadas com 108.411 controles). Os resultados encontrados forneceram as seguintes conclusões⁴³(B):

- Cada ano de uso de terapia hormonal confere risco relativo de 1.023 (incremento anual de 2,3%), semelhante ao de 1.028 por ano a mais de idade menopausa natural. O uso por até 5 anos não altera o risco de forma significativa. Em números absolutos: entre os 50 e os 70 anos, em cada 1.000 mulheres, 45 novos casos de câncer de mama irão aparecer em mulheres não usuárias de terapia hormonal. O uso de terapia hormonal por 5 anos acrescentaria 2 novos casos. O uso por 10 anos acrescentaria 6 casos e por 15 anos, 12 casos nestas 1.000 mulheres. O aumento na incidência foi decorrente da maior frequência de doença localizada. A terapia hormonal talvez estimule o crescimento de tumores já existentes. Mesmo demonstrando

aumento da incidência, este, e outros estudos, entretanto, não mostraram aumento da mortalidade pela doença^{44-46(B)}^{47(C)};

- Um grupo de mulheres usando estrogênio/progestogênio, no estudo WHI (*Women's Health Initiative*), foi interrompido porque houve aumento de 26% do risco de câncer de mama nesse grupo de pesquisadas. Ou seja, para cada 10.000 mulheres, 38 desenvolveram câncer de mama, enquanto que dentre as não usuárias de terapia hormonal, foram encontrados 30 casos de câncer de mama em cada 10.000 mulheres^{48(A)}.

TROMBOSE VENOSA

Dois estudos caso-controle^{49,50(B)} e um ensaio clínico, o estudo HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*)^{9(A)}, de prevenção secundária, demonstraram aumento de duas a três vezes no risco para trombose venosa e embolia pulmonar com a terapia hormonal. Entretanto, o risco absoluto é baixo, passando de 1 caso para 2 ou 3, em 10.000 mulheres. Os dados se referem principalmente ao uso de estrogênio oral. Não existem dados consistentes para as vias de administração não oral.

O estudo HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) encontrou risco praticamente três vezes maior de tromboembolismo venoso (RR= 2,89; IC 95%:1,50- 5,58) em usuárias de terapia hormonal combinada em comparação a não-usuárias, e tendência para maior risco de embolia pulmonar^{51(A)}.

O ensaio WHI (*Women's Health Initiative*) encontrou risco duas vezes maior (RR =2,13; IC 95%: 1,39 - 3,25) de embolia pulmonar em usuárias de terapia hormonal combinada, representando oito casos a mais de embolia pulmonar em 10.000 mulheres/ano. Esse risco foi atribuído à combinação de estrogênio e progestogênio^{11(A)}.

DECISÃO PARA O USO DA TERAPIA HORMONAL COMBINADA

O uso da terapia hormonal deverá ser indicado individualmente, de comum acordo com a paciente, baseado nos riscos em benefício de cada caso. Quando houver sintoma, existe indicação clara para o uso da terapia hormonal, pelo menos por curto tempo. A terapia hormonal não será prescrita se houver uma contraindicação ou uma decisão da paciente em não usar, desde que adequadamente informada. O uso prolongado para a prevenção de doenças degenerativas, especialmente em mulheres assintomáticas, deve ser decidido individualmente, de acordo com as características e riscos de cada mulher. Dependerá do risco para cada doença sobre o qual a terapia hormonal possa interferir, além da compreensão da paciente em relação às evidências da literatura e do desejo e disposição em fazer o uso prolongado da medicação.

CONTRAINDICAÇÕES PARA O USO DA TERAPIA HORMONAL COMBINADA

- Câncer de mama ou lesão suspeita ainda sem diagnóstico;
- Hiperplasia ductal atípica na mama;
- Doença isquêmica cerebral/cardíaca recente;

- Doença tromboembólica recente;
- Hepatopatia grave ou recente;
- Hipertensão arterial grave, sem controle;
- Sangramento vaginal de causa não estabelecida;
- Câncer de endométrio (contraindicação relativa).

A terapia hormonal consiste basicamente em reposição estrogênica. O progestogênio deve ser

adicionado ao tratamento para todas as mulheres que têm útero. O uso de um progestogênio cíclico (12 a 14 dias por mês) parece ser adequado para proteger o endométrio. A adição do progestogênio de forma contínua seria indicada nas mulheres com passado de endometriose, miomatose ou para as que não aceitem o sangramento regular e os sintomas associados. Todas as pacientes deverão ser orientadas quanto às medidas complementares ou alternativas para prevenção das doenças citadas, tais como dieta, exercício físico, mudança de hábitos de vida e mesmo medicação não hormonal.

REFERÊNCIAS

1. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:31-47.
2. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-11.
3. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: -year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
4. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
5. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75:1102-9.
6. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990;150:2557-62.
7. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. The writing Group for the PEPI trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
8. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-61.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.
10. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-9.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
12. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297: 1465-77.

13. Lindsay R. Pathophysiology of bone loss. In: Lobo R, editor. Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects. New York:Raven Press;1994. p.175-82.
14. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. JAMA 1996;76: 1389-96.
15. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985;102:319-24.
16. Hutchinson TA, Polansky SM, Feinstein AR. Post-menopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius. A case-control study. Lancet 1979;2:705-9.
17. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. N Engl J Med 1980;303:1195-8.
18. Melton LJ. Post menopausal bone loss and osteoporosis: epidemiological aspects. In: Zichela L, Whitehead MI, Van Keep PA, editors. The climateric and beyond. New Jersey:The Parthemom Publishing Group;1987. p.127-9.
19. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1992;166: 479-88.
20. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;290:1729-38.
21. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I; Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. JAMA 2004;291: 2212-20.
22. Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, Vincent B, Naslund J, Mazzarelli L, et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. Nat Med 1998;4: 447-51.
23. Simpkins JW, Singh M, Bishop J. The potential role for estrogen replacement therapy in the treatment of the cognitive decline and neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1994;15(Suppl 2):S195-S7.
24. Genazzani AR, Spinetti A, Gallo R, Bernardi F. Menopause and the central nervous system: intervention options. Maturitas 1999;31:103-10.
25. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. JAMA 1998;279:688-95.
26. Sherwin BB. Can estrogen keep you smart? Evidence from clinical studies. J Psychiatry Neurosci 1999;24:315-21.

27. Grodstein F, Chen J, Pollen DA, Albert MS, Wilson RS, Folstein MF, et al. Postmenopausal hormone therapy and cognitive function in healthy older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:746-52.
28. Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Irjala K, Erkkola R. The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: a randomized, double-blind, crossover trial in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998;91:459-66.
29. Marinho R, Cabral R, Machado FR, editors. *Climatério*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000.
30. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485-512.
31. Tang MX, Jacobs D, Stren Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
32. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;48:1517-21.
33. Birkhäuser MH, Strnad J, Kämpf C, Bahro M. Oestrogens and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:600-9.
34. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
35. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:1580-4.
36. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000;283:1007-15.
37. Shaywitz BA, Shaywitz SE. Estrogen and Alzheimer disease: plausible theory, negative clinical trial. *JAMA* 2000;283:1055-6.
38. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
39. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:334-41.
40. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement

- therapy in Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703-10.
41. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-5.
 42. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504.
 43. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350: 1047-59.
 44. Gajdos C, Tartter PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000;95:513-8.
 45. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281:2091-7.
 46. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997;127:973-80.
 47. Salmon RJ, Ansquer Y, Asselain B, Languille O, Lesec G, Remvikos Y. Clinical and biological characteristics of breast cancers in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy for menopause. *Oncol Rep* 1999;6:699-703.
 48. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
 49. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
 50. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
 51. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al.; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.